Dr. UMBERTO PARODI
AIUTO E LIBERO DOCENTE

Relazione sul tema:

LO STATO ATTUALE
DEL
PROBLEMA DEL CANCRO

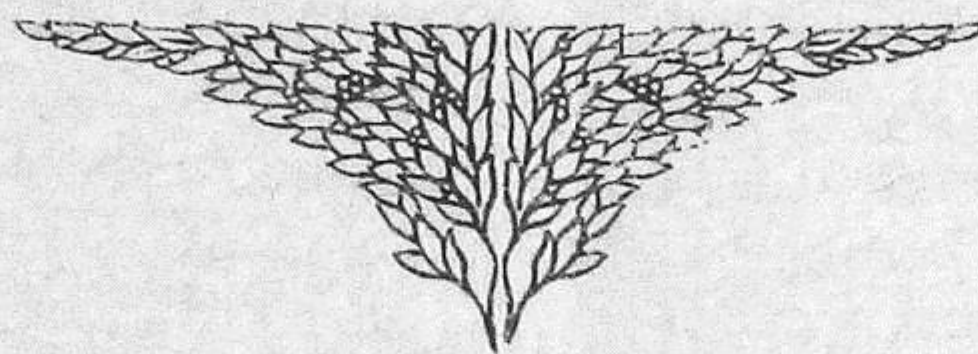
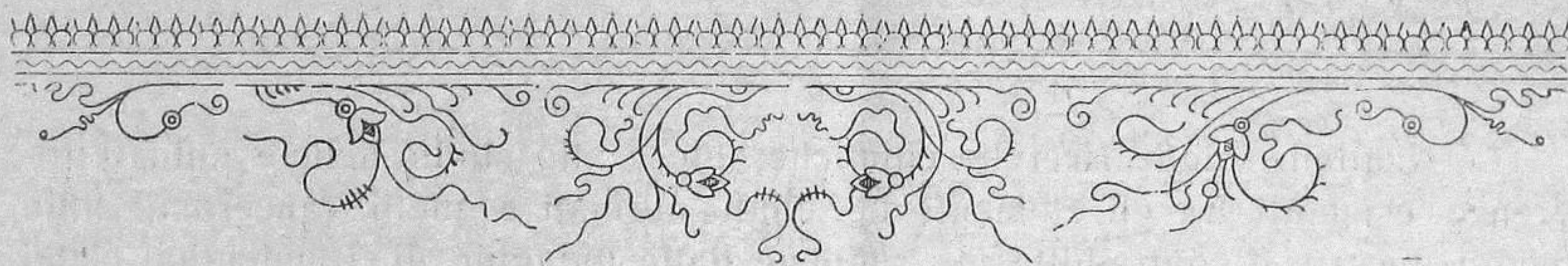
ESTRATTO DEL BOLLETTINO DELLA R. ACCADEMIA MEDICA DI GENOVA
SEDUTA DEL 15 MAGGIO 1920

GENOVA
Stabilimento Grafico GNECCO & C.
1920

Dr. UMBERTO PARODI
AIUTO E LIBERO DOCENTE

Relazione sul tema:

LO STATO ATTUALE
DEL
PROBLEMA DEL CANCRO

ESTRATTO DEL BOLLETTINO DELLA R. ACCADEMIA MEDICA DI GENOVA
SEDUTA DEL 15 MAGGIO 1920

GENOVA
Stabilimento Grafico GNECCO & C.
1920

Qualunque sia la genesi causale del cancro, sembra si possa considerare ogni carcinoma primitivo come il risultato di una alterazione localizzata (Orth): l'osservazione anatómica e clinica, alcuni successi chirurgici (estirpazione precoce), le relazioni che con ogni verosimiglianza esistono, tra alterazioni localizzate di natura diversa (cicatrici, azioni localizzate chimico meccaniche, processi flogistici cronici) e lo sviluppo del cancro, stanno in favore della origine localizzata del blastoma.

Prescindendo inoltre dalla ormai tanto discussa teoria di Ribbert, e dalle successive modificazioni che per opera dello stesso Autorè tale teoria ha subìto, sembra attualmente non aversi altra possibilità che quella, di ammettere la origine della produzione carcinomatosa nella cellula « epiteliale ».

Il problema nodale del cancro, è quindi, un problema nettamente cellulare, in quanto implica la ricerca della causa prima che determina quella mutazione essenziale, per la quale la cellula epiteliale acquista le proprietà « maligne » della cellula carcinomatosa. Quando si voglia usare la terminologia di un Autore (Albrecht) che ha elaborato il problema dei « Tumori » nel senso più largo e comprensivo, si può affermare, che il problema della « malignità » costituisce essenzialmente un problema « cellulare » e forse, più esattamente un problema cellulare di ordine « chimico ».

« Informandoci alla autorità dei più illustri Patologi, sembra si possa affermare che fino ad oggi, non conosciamo alterazioni « morfologiche » assolutamente specifiche della cellula cancerosa. Tuttavia la indagine morfologica ci dimostra che tale elemento si manifesta come « meno differenziato », presenta un ingrossamento ed anche una ipercromasia del nucleo, singolari modificazioni a carico del protoplasma, non disgiunte spesso da una diminuzione, o mutazione funzionale, morfologicamente dimostrabile. Borst, inoltre, considera come carattere morfologico assai singolare della cellula cancerosa « la grande variabilità individualistica delle singole cellule, e particolarmente del nucleo » : egli, non avrebbe mai osservato una così diffusa e generalizzata variabilità cellulare nelle proliferazioni infiammatorie e rigenerative.

Le risultanze delle ricerche chimiche, intese allo studio delle eventuali differenze esistenti fra gli elementi epiteliali normali e quelli cancerosi, sono ancora incerte e contraddltorie, sebbene dalle indagini di Blumenthal e dei suoi collaboratori, e specialmente da quella di Abderhalden, sembri affermarsi il concetto, che la cellula cancerosa possieda fermenti atipici di particolare configurazione, dotati della proprietà di scindere determinate combinazioni altrimenti che i fermenti normali; e che si possa supporre una struttura anche chimicamente atipica della cellula blastomatosa, ed un indirizzo metabolico diverso, di fronte alla cellula normale. In realtà, ripeto, i fatti che avvalorino questo concetto, sono ancora molto discussi, e controversi.

La cellula cancerosa ci apparisce come un elemento dotato della proprietà di un « accrescimento eccessivo autonomo » ; e, sembra, di una spiccata « resistenza » agli agenti esterni (Borst). Questo A., anzi, la considera come una cellula caratterizzata da una « diminuzione di sensibilità biochimica » ; interpretabile nel senso di una minore differenziazione ».

La patologia sperimentale dei tumori ci dimostra inoltre che di tale elemento può essere aumentata, in successivi trapianti (ed entro certi limiti) la « energia proliferativa », (virulenza), e che questa energia secondo le idee di Bashford, (non universalmente accettate) può subire oscillazioni cicliche.

Si può quindi definire con Borst la cellula cancerosa come una cellula particolare, che ha come suoi caratteri « specifici » una « diminuzione della sensibilità biochimica, ed una spiccata proprietà di esistenza autonoma ».

II.

Quando si consideri il problema del « cancro » nei suoi molteplici aspetti, è necessario tenere presente i risultati della patologia sperimentale sui blastomi degli animali, in quanto questi risultati costituiscono, per ora almeno, l' unico fondamento obbiettivo, il quale conceda di intravedere una tenue penombra, sullo sfondo oscurissimo della questione che ci interessa. Poichè, pur ricordando le considerazioni critiche che qualche A. (Hansemann) svolge sulla questione della identità dei blastomi degli animali con quelli dell'uomo, risulta oggi in generale ammessa fra gli uni e gli altri, una spiccata analogia.

Un fatto importante, che in modo ben evidente è enunciato da Bashford, risulta, oggi, dalla ingente serie di ricerche sperimentali sui tumori ; e cioè che:

« si deve scindere il problema dell'origine, da quello dello accrescimento del cancro ».

Si può ritenere, infatti, che il cancro sia essenzialmente una malattia che si impone nell'età avanzata : ciò risulta in modo inconfutabile dalle statistiche più esatte, le quali dimostrano anche (Bashford) la diversa influenza della età in relazione al carcinoma dei diversi organi. Tale legge vale anche per il cancro degli animali.

Dato questo fatto, sembrò interessante ricercare se l' organismo di età avanzata costituisse un terreno più adatto al trapianto dei tumori, che l'organismo giovane, e risultò invece in linea generale, che questo giovane organismo offre le migliori condizioni per l' attecchimento, e per il successivo accrescimento dei tumori trapiantati [1]. Questo risultato sperimentale dimostrerebbe intanto, che esiste una differenza fra le condizioni che determinano l' origine

e quelle che influiscono sull'accrescimento del cancro, e che, mentre la « senescenza » ha intimi rapporti con l'origine di questo, essa non rappresenterebbe un fattore assolutamente necessario al suo ulteriore accrescimento.

Inoltre, il fatto sperimentalmente acquisito che gli animali di età avanzata non offrono un terreno più favorevole ai trapianti, relativamente agli animali giovani, induceva naturalmente a ricercare se:

« gli animali portatori di un tumore spontaneo offrissero ai trapianti di tumore, un terreno in generale più adatto, che quello offerto dagli animali normali.

Dalle esperienze, condotte in tal senso, apparve una enorme differenza fra i risultati che si ottengono reinoculando un tumore spontaneo sul suo proprio terreno di origine, e quelli che si hanno, inoculando il tumore, sia su altri animali portatori di tumore spontaneo, di età diverse: o su animali normali, di qualunque età; poichè mentre la reinoculazione di tumore spontaneo sul suo proprio terreno di origine dà il 90 - 100 % di esiti positivi, la inoculazione di un tumore spontaneo su altri animali, di qualunque età, sieno essi spontaneamente malati di cancro, o sieno essi normali, ha esito positivo in un numero di casi, straordinariamente esiguo (2).

Quest' ordine di ricerche dimostrerebbe quindi un altro fatto, degno di singolare attenzione: e cioè che:

« l'origine del cancro, e il suo successivo sviluppo per ogni individuo affetto, rappresentano una questione individuale ».

III.

Sembra conveniente delineare ora, un altro aspetto del problema: e domandarci se la cellula cancerosa derivi le sue proprietà dalla vita embrionale, o invece le acquisti successivamente.

Quando si prospetti questo lato del problema, in relazione alle ricerche compiute sulla istopatogenesi del cancro, si può affermare, informandoci alla critica trattazione di Lubarsch, che:

se esistono organi, per i quali l' epitelioma distruttivo maligno s'impone sotto forma di tumori misti teratologici (ghiandole salivari - testicolo), oppure deriva da cellule embrionali latenti o aberrate (testicoli - rene);

se, d' altra parte, per altri organi, (ad es. l' ovaio) si possono dimostrare rapporti più o meno frequenti dello sviluppo del cancro con aberrazioni ed inclusioni embrionali;

sembra, allo stato attuale delle nostre conoscenze, che non si abbiano dati obbiettivi, sufficienti, per ammettere l' origine del cancro, della pelle, delle mucose, della mammella, da germi embrionali, o da cellule congenitamente abnormi morfologicamente dimostrabili.

---

(1) Morpurgo e Donati per il sarcoma dei topi bianchi, da loro studiato, osservano invero che la percentuale di sviluppo cresce col peso del corpo dell' animale, ma che, l' accrescimento del tumore progredisce più rapidamente nei topi sotto i 50 grammi, che nei topi di peso maggiore.

(2) Inoltre, secondo le affermazioni di Bashford, animali portatori di tumore spontaneo, si possono immunizzare di fronte a *trapianti* di tumore *di altri individui*, ma il preventivo innesto di tessuto normale o neoplastico *di altri individui*, non è capace di difendere *un animale portatore di tumore spontaneo* di fronte al *trapianto del suo proprio tumore*.

Poichè anche la localizzazione del cancro, in determinate regioni dove si svolgono complessi processi nella meccanica dello sviluppo (cute della faccia; regione pilorica; cardias), notata da Conheim, non può ritenersi come assolutamente dimostrativa, in favore della origine del cancro sulla base di alterazioni di sviluppo; e, secondo Lubarsch, anche, per i carcinomi sottoepidermoidali, e sottomucosi, sebbene la spiccata anaplasia che essi dimostrano deponga in favore della loro origine da cellule embrionali aberrate, non sembra, d'altra parte, si possa escludere che la aberrazione del gruppo di elementi donde essi derivano, si sia imposta anche nella vita postembrionale.

Se si considera d'altra parte il problema proposto in relazio: e alla questione della ereditarietà del cancro, le recenti indagini dimostrano una serie di fatti, che, se confermati, assumeranno una singolare importanza.

Sono note le difficoltà che si oppongono a porre la questione della ereditarietà del carcinoma dell'uomo, sulla base di un indirizzo di indagine rigorosamente scientifico; anzi Bashford afferma che tale questione, nei riguardi del cancro dell'uomo è difficilmente risolvibile.

Sono d'altra parte noti, nella letteratura, alcuni casi sensazionali che pur facendo pensare seriamente alla importanza del momento ereditario in rapporto alla patogenesi del cancro, hanno in sè una fisionomia troppo aneddotica per essere considerati in una trattazione rigorosamente scientifica (caso di Broca - casi di Soegard: questi certo, assai suggestivi).

Le moderne indagini sui tumori dei topi, hanno invece rilevato dei fatti, che sotto il punto di vista del problema della ereditarietà, hanno un significato assai notevole.

Bashford, che nel 1909, appariva poco convinto della importanza del momento ereditario, in rapporto allo sviluppo del cancro spontaneo dei topi, e in generale di fronte al problema generale del cancro, riproduce, nella sua relazione del 1913, una grafica, dalla quale risulta che topi, dei quali la madre, e la nonna, o la nonna soltanto erano morte di cancro spontaneo della mammella, ammalano spontaneamente di cancro della mammella, più frequentemente che topi senza tara ereditaria.

Murray dell'I. C. R. F. di Londra, afferma pure che le ricerche compiute con due metodi statistici diversi, di enumerazione, lasciano poco dubbio che il fattore ereditario abbia una parte importante nel determinare la frequenza, con la quale determinati ceppi di topi, dimostrano lo sviluppo spontaneo di tumori maligni. Sembra risultare dai dati che l'A. riferisce, come la ascendenza cancerosa remota, agisca in modo più blando della ascendenza cancerosa recente, risultando ad es. che i casi di cancro spontaneo, nel gruppo di topi con ascendenza cancerosa recente, sarebbero due volte più numerosi, che nel gruppo di topi con ascendenza cancerosa remota.

Son note da tempo le osservazioni di Tyzzer (Lubarsch's Erg. pag. 110 16 Jg. II. A), che avrebbe notato in tre famiglie di topi con tumori spontanei una spiccata disposizione ereditaria alla produzione del blastoma.

Anche Beitzke, studiando la raccolta dei tumori dell'utero del coniglio (età 4-7 anni), fatta da Stilling, osserva che la maggior parte dei neoplasmi si era imposta in conigli provenienti da una stessa famiglia.

Alcune così dette endemie di cancro osservate fra i topi, potrebbero ripetere un determinante ereditario.

Ma le ricerche recenti più intense, e continuate, su di un materiale straordinariamente grande, noi le dobbiamo a Miss Slye, che ha lavorato per alcuni

anni sull' importante argomento. Sebbene io non abbia avuto la possibilità di procurarmi i lavori originali pubblicati da Miss Slye, ne riferisco in base agli accurati riassunti che ne vennero fattl in questi ultimi tempi.

Miss Slye ha lavorato su di una ingente quantità di animali (14000 autopsie - 2500 neoplasmi primitivi), ed ha studiato il problema su generazioni di topi, con ascendenti ben noti, eliminando ogni possibilità di un eventuale contagio. Da questa numerose ricerche, risulterebbe evidente la trasmissione della predisposizione al cancro, specialmente quando si considerino le serie sperimentali tenute, come controllo, nelle identiche condizioni di vita; Miss Slye, afferma che il cancro segue le leggi della eredità; esso può, a volontà, essere riprodotto, nell'ambito, ed al di fuori delle singole « famiglie »; può essere introdotto in una famiglia, dove preventivamente non ha esistito, e può essere eliminato da un altra che lo ha prodotto, e che, d' altra parte, può passarlo ad altre famiglie con le quali la si ibridi. Sebbene qualche critica sia mossa alle vedute di Miss Slye, questa osserva che i casi di cancro, nelle serie sperimentali, sono comparsi in accordo esatto con le leggi dell'eredità che regolano la trasmissione di qualche altro carattere, p. es. il carattere bianco in una razza colorata. Un altro fatto, che se confermato, assumerebbe un notevolissimo significato, risulterebbe dalle indagini compiute da Miss Slye; e cioè che i tumori di organi determinati, e di tipo determinato si presentano in modo persistente nelle famiglie, la ascendenza delle quali ha presentato lo stesso tipo di tumore. Altre osservazioni interessanti sono dedotte dallo studio dei tumori, spontanei del fegato dei topi; per questi tumori, che sono estremamente rari, non sarebbe possibile l' obbiezione che potrebbe muoversi alle conclusioni formulate sulla ereditarietà dei tumori della mammella che sono relativamente frequenti. Orbene, secondo le indagini dell' A., questi tumori epatici (adenomi - sarcomi - carcinomi) (62 casi) sono comparsi nelle famiglie di topi la cui ascendenza dimostrava lo stesso tumore epatico. Il blastoma apparirebbe talvolta in un topo, parecchi anni dopo la morte dei suoi antenati cancerosi, onde sarebbe eliminata la eventuale possibilità di un contagio della malattia, sia pure sotto forma di una infezione del plasma germinativo.

Da questa esposizione, possiamo quindi desumere:

1. che le recenti ricerche sulla ereditarietà dei tumori spontanei dei topi, se confermate, tendono a dimostrare che il fattore ereditario ha una singolare importanza, in relazione allo sviluppo del cancro;

2. che lo studio della istogenesi del cancro dimostra d'altra parte, che, se per alcuni casi di epitelioma-maligno sembra raggiunta la prova morfologica della origine del cancro da aberrazioni di sviluppo, questa prova non è raggiunta per un grande numero di casi di cancro, specialmente, della pelle, delle mucose, e della mammella;

3. che, qualora si ammetta in base alle moderne esperienze, la importanza del fattore ereditario, in relazione allo sviluppo del cancro, può forse ritenersi superflua la dimostrazione *morfologica* di germi embrionali latenti, o di cellule particolarmente predisposte.

Fissati questi punti, che hanno almeno parvenza di verosimiglianza, sembra conveniente ricordare quanto venne formulato allo inizio di questa nostra relazione: che cioè: « ogni carcinoma primitivo ci apparisce come il risultato di una alterazione localizzata ».

Questo fatto che induce facilmente a supporre l'azione localizzata di uno stimolo ignoto, deve essere considerato, sia in rapporto ai dati sperimentali

e istogenetici precedentemente ricordati, sia in rapporto alle conoscenze nostre attuali sulla importanza eventuale che stimoli cronici hanno di fronte al problema della patogenesi del cancro, e più specialmente di fronte alla questione della natura congenita, od acquisita delle proprietà maligne della cellula cancerosa.

E' un fatto noto, ed elaborato sotto un punto di vista sintetico e critico da Orth), che nelle località dove il cancro si forma, possono essere pregresse alterazioni morfologiche « precarcinomatose » cosicchè il cancro potrebbe apparire come lo stadio terminale di una serie più o meno lunga di processi patologici. Frà le alterazioni precarcinomatose, hanno, come è ben noto, una certa importanza le cicatrici (da scottature, da lupus, tubercolari, e sifilitiche), e si sa « che il cancro può apparire molto tempo dopo che la cicatrice si è stabilita » ; in questi casi, il cancro deriva da un epitelio che risulta essere il prodotto di una rigenerazione patologica. Possono anche considerarsi, sotto questo punto di vista le alterazioni interstiziali croniche raggrinzanti degli organi parenchimatosi, e specialmente del fegato: (cirrosi carcinomatosa di quest' organo); anche in questo caso, l' epitelio carcinomatoso deriva da un epitelio che si trova in stato di rigenerazione patologica. Si sa ancora che stimoli flogistici cronici, meccanici, fisici, chimici possono esercitare una parte importante nella patogenesi del cancro (cancri dei fumatori; i cancri della cute addominale (Bashford) negli abitanti del Kashmir da applicazione di particolari scaldini; i cancri dei lavoratori della paraffina, della anilina, da naftolo, da arsenico; (altri significativi esempi possono inoltre desumersi dalla relazione di Bashford); in tutti questi casi, si può ritenere che alla produzione carcinomatosa vera e propria sieno precedute abnormi modificazioni dello epitelio, conseguenti al cronico stimolo flogistico.

Il concetto quindi che « in un numero cospicuo di casi allo sviluppo del cancro, sieno precedute alterazioni precarcinomatose » è ancora oggi nel suo pieno vigore; e specialmente dai fatti raccolti per opera dello Istituto Imperiale di Londra, sulla esistenza, e sulla diffusione del cancro, risulta vieppiù confermato il rapporto tra lo sviluppo del cancro e stimoli flogistici cronici — non solo nei riguardi dell'uomo, ma anche per il cancro degli animali.

In questi casi, sembra ammissibile inoltre il fatto che « il cancro deriva da un epitelio in stato di proliferazione o di « rigenerazione patologica, e che la produzione carcinomatosa « apparisce *molto tempo* dopo » lo imporsi della alterazione precarcinomatosa.

Questi fatti, tendono secondo Orth, a deporre in favore della natura « acquisita » delle proprietà carcinomatose da parte dell'epitelio; non si riesce infatti a intendere facilmente il lungo periodo di latenza (anni, diecine di anni), intercorrente fra la alterazione precarcinomatosa, e l' insorgenza del cancro, quando si voglia riferire questa, ad una eventuale aberrazione di sviluppo.

A questo indirizzo di ragionamento si potrebbe però opporre con Borst, che fra gli individui, che sono sottoposti alle stesse cause esterne di malattia, soltanto una piccola percentuale ammala di cancro; e ciò fa ammettere una particolare predisposizione dei tessuti a produrlo; ed in modo particolare per il caso, precedentemente considerato, del cancro cirrosi del fegato, questo modo di pensare apparisce convincente, quando si osservi, di fronte alle diverse modalità di decorso della cirrosi del fegato, e tenendo presente la diversa intensità rigenerativa del parenchima epatico nei diversi casi di cirrosi, che soltanto in una piccola percentuale di questi, sul terreno di una cirrosi,

si sviluppa il carcinoma. Sembra quindi assai verosimile l'ammettere in questa piccola percentuale di casi, una particolare disposizione individuale «ereditaria» del parenchima epatico.

Se dalla critica ed obbiettiva esposizione di fatti finora compiuta, è concesso dedurre una impressione personale, può, forse, affermarsi, allo stato attuale delle nostre conoscenze, che:

« l'origine localizzata del cancro, mentre induce ad attribuire uno spic-
« cato valore patogenetico a stimoli cronici locali, di natura diversa, non
« esclude forse (tenendo presenti i risultati della indagine sperimentale sulla
« ereditarietà della disposizione al cancro, negli animali) una particolare pre-
« disposizione della zona epiteliale, che risente la azione dei predetti stimoli.

D'altra parte, la patologia dei trapianti di tumore, dimostra, secondo Bashford, come da uno stesso ceppo neoplastico primitivo, che ha tendenza al riassorbimento spontaneo, possano talora essere coltivati in serie parallele, due ceppi, dei quali l'uno, conserva la caratteristica propria del ceppo primitivo, di riassorbirsi spontaneamente, l'altro invece aquisisce nei successivi innesti un tipo di accrescimento progressivo con produzione di metastasi. Questo fatto, secondo, Bashford, potrebbe in certo qnal modo far pensare che «stimoli cronici» (nel caso speciale, i successivi traumi che le cellule subiscono nei successivi trapianti) sieno capaci di indurre negli elementi che ne risentono l'azione, delle variazioni nel loro tipo di accrescimento; ed in linea generale che stimoli cronici agendo su elementi normali (con ogni verosimiglianza ereditariamente predisposti) possano determinare in questi elementi un tipo di accrescimento progressivo.

IV.

Questa affermazione d'indole generale, ci concede, sotto il punto di vista della genesi formale del cancro, di notare:

1. che attualmente, in linea di massima, per il cancro cutaneo e delle mucose, si ammette (Borst) che esso si origina da una proliferazione blastomatosa circoscritta dello epitelio (di rivestimento o delle ghiandole), sebbene Versé per ciò che riguarda l'istonegesi dei cancri delle mucose, non ritenga che lo sviluppo blastomatoso avvenga da un punto, o da una cellula «quasi predestinata» bensì si imponga in superficie per la trasformazione di tutto un tratto di mucosa, e talvolta, con uno stadio intermedio adenomatoso;
2. che, tale concezione di Versé, in ultima analisi non si oppone al concetto della origine blastomatosa circoscritta da una zona epiteliale eventualmente predisposta di una estensione maggiore o minore;
3. che in linea di massima si può ammettere con Borst, che la trasformazione blastomatosa di un determinato territorio epiteliale avvenga fino a che non sia esaurita tutta la zona epiteliale predisposta.
4. che esaurita tutta questa zona, il cancro cresce per la moltiplicazione dei suoi propri elementi.

Pur considerando che queste linee direttive hanno attualmente un certo fondamento di verosimiglianza, tuttavia devesi ricordare come l'interpretazione dei reperti morfologici, che si osservano alla periferia della produzione carcinomatosa riconoscibile come tale, non si presenti sempre molto agevole, poichè i tessuti limitrofi, particolarmente nei riguardi del cancro della cute, e delle mucose, possono dimostrare talvolta reperti, per i quali insorge il dubbio se

si tratti di iperplasie epiteliali collaterali semplici, o invece di una nuova apposizione di giovani focolai primitivi di trasformazione blastomatosa. Qualunque sia però il modo, secondo il quale questi reperti vogliano interpretarsi, giova però riconfermare ancora, che anche ammettendo la possibilità dello accrescimenlo locale del cancro, per apposizione di nuovi giovani focolai primitivi, di produzione blastomatosa, questi, hanno con ogni verosimiglianza, una estensione compresa entro limiti relativamente circoscritti, e che « l'accrescimento del cancro avviene per espansione » a spese dei suoi propri elementi.

V.

I tentativi, intesi a riprodurre sperimentalmente la trasformazione blastomatosa delle cellule epiteliali, non hanno per ora avuto esito positivo. Qualche importanza avrebbero, se confermate, alcune ricerche recenti di Yamagiwa, Ichikawa, e di Tsusui, i quali avrebbero ottenuto nei topi, con la applicazione continuata, e ricorrente e per un tempo assai lungo, di sostanze irritanti, (coaltar - pece) la produzione di neoformazioni papillomatose, ed in alcuni casi, a questa conseguente, la produzione di epiteliomi ipercheratosici con metastasi regionali o di carcinomi.

Le note esperienze di Fischer, completate e confermate da quelle di numerosi AA., tra i quali devono particolarmente ricordarsi quelle di Wacker e Schmincke, sebbene non abbiano avuto come risultato la produzione di un vero e proprio blastoma, nè la produzione di un epitelio atipico trapiantabile in serie (Lamezan - Hansemann), hanno però, anche oggi, un significato assai suggestivo. Qualunque sia il modo, col quale si voglia spiegare il fenomeno di Fischer, dalle ricerche di questo A., e specialmente da quelle di Wacker e Schmincke, risultano due fatti, indiscutibilmente importanti, e cioè:

1. che le sostanze capaci di determinare la produzione epiteliale atipica, (orecchio del coniglio) sono sempre lipoido solubili, o lipoidi esse stesse;

2. che tali sostanze comprendono sia, sostanze del ricambio normale (indolo e scatolo), sia, sostanze per lo più a nucleo aromatico ad esse affini, o affini ad altre che da tempo sono incolpate della produzione di neoplasie epiteliali da stimolo chimico (cancro dei lavoratori in anilina, ecc.) (Rondoni).

Il primo fatto ricollega, le esperienze accennate alle interessanti indagini di Reinke; questo A., avrebbe ottenuto, per mezzo dell'azione dell'acqua eterizzata al 4 %, nelle larve, e nello individuo adulto (cervello e cristallino) della salamandra proliferazioni tumultuose, « blastomatoidi »; il processo proliferativo, sarebbe in questi casi, secondo l' A., determinato dalla azione dell'acqua eterizzata, sulle sostanze lipoidi cellulari (Loeb). Però, successive ricerche dello stesso A., compiute, iniettando l' acqua eterizzata intorno al capezzolo dei topi, o nella camera anteriore dell'occhio del coniglio, non hanno dato alcun risultato. Così i trapianti di pappe di embrioni, trattate con acqua eterizzata, o con soluzioni diluitissime di saponina (1. 50000 : 1 : 100000 per 5' - 10'), sebbene dimostrassero rigogliosissimo sviluppo, non presentarono mai segni di proliferazione progressiva, blastomatosa. Borst, in realtà, non osservò neppure, alcuna influenza dell' etere, e dell' indolo sulla pappa embrionale trapiantata, nessun aumento di energia proliferativa: Askanazy, invece, avrebbe osservato, in un caso, lo sviluppo di un sarcoma, in un altro, quello di un carcinoma, sulla base di teratoidi, sperimentalmente prodotti, con trapianti di pappe embrionali, eterizzate.

Dalle ricerche finora compiute, (insieme alle quali potrebbero ricordarsi quelle di Loeb sulla partenogenesi artificialmente prodotta, in quanto questo A. determina la proliferazione cellulare con semplici mezzi fisico-chimici) risulta quindi per ora, qualche speranza, insieme a molte incertezze.

Forse, date le ricerche sperimentali precedentemente ricordate sulla ereditarietà della disposizione al cancro negli animali (topi) gioverebbe tentare qualche nuovo indirizzo sperimentale, su topi ereditariamente tarati. Ciò che mi propongo di fare, appena abbia il materiale adatto per la ricerca.

VI.

Quando si consideri il problema della eziologia infettiva del cancro, risulta evidente, allo stato attuale delle nostre conoscenze, che non possediamo dati di fatto positivi per ammetterla. Le statistiche condotte, con criterii assolutamente esatti, quali quelle dello Istituto Imperiale di Londra, dimostrano che in nessun modo si può prospettare il cancro come malattia contagiosa. A questo proposito è interessante riferire alcuni brevi dati statistici che hanno singolare importanza. In Inghilterra la malattia è così frequente che su sette donne (sopra i 35 anni) una, muore di cancro, e su undici uomini (sopra i 35 anni) uno soccombe a tale malattia.

Da questa premessa, risulta la possibilità che uno, due, tre o più casi di cancro possono imporsi nelle famiglie di diversa grandezza, fatta eccezione di tutti i membri al di sotto dei 35 anni anni).

Secondo le probabilità, date le cifre precedenti, su 100 famiglie di 6 membri (3 uomini e 3 donne) 56 non dovrebbero presentare casi di cancro — 36 dovrebbero presentarne uno — 11: due casi — e 2: tre o più casi; su 100 famiglie di 8 membri (4 uomini e 4 donne), non si dovrebbero avere casi di cancro in 41, mentre se ne dovrebbero avere uno in 39 famiglie — due in 16 — tre o più in 4 famiglie. Risulterebbe, quindi, in base alla interpretazione di semplici dati statistici, che. « apparenti concentrazioni di casi, sono spiegate semplicemente dal fatto della « frequenza » della malattia, considerata per sè stessa; e non implicano particolari significazioni. Questa critica colpisce, evidentemente, tutti i dati raccolti sui « luoghi da cancro » sulle « case da cancro » sulle « strade, sulle famiglie da cancro » poichè, secondo i calcoli precedenti, nel decorso del tempo, può accumularsi un certo numero di casi, in case, in contrade, o, anche in una famiglia, senza che per questo possano derivarsi conclusioni particolari, e specialmente, interpretazioni favorevoli ad ammettere una eventuale endemia, o epidemia di cancro. Le esperienze compiute sugli animali, dimostrano, inoltre, secondo Bashford, in modo evidentissimo, che non si può pensare alla trasmissione contagiosa del cancro. « Da « anni, nell' Istituto Imperiale di Londra, in uno stesso ambiente, vennero tenuti « fino a 20000 topi, distribuiti in media di 10 per gabbia; sebbene la maggior « parte di questi topi fossero portatori di tumori trapiantati, di vario tipo, « non venne mai notato lo sviluppo di un tumore primario, al di fuori della « zona in cui era stato compiuto il trapianto. Tra gli animali non portatori « di tumore, si svilupparono rarissamente tumori spontanei, ed in una percen- « tuale non maggiore di quella presentata dagli animali, che ad una tale eventuale « possibilità di infezione non erano soggetti. In un'altra sala vennero conservati « ed allevati per anni gli stipiti portatori di tumore spontaneo; e le osserva- « zioni, in questo ambiente non dimostrarono alcun fatto in favore della teoria

« del contagio ». Ho tenuto a riferire esattamente queste conclusioni di autorevoli ricercatori, perchè esse contrastano, con quelle che alcuni AA. avrebbero delineato; sono note infatti le comunicazioni di Hanau sulle endemie di cancro nei ratti, e di Loeb, nei bovini, e le vedute di Lignière e di Borrel, sulle « infezioni di cancro, nei topi, da gabbia a gabbia, e sulle gabbie da cancro ». In realtà l' indiscutibile valore dei ricercatori dell' Istituto Imperiale di Londra, l' ingente materiale che essi avevano ed hanno a loro disposizione sono fattori che inducono ad ammettere la esattezza delle loro conclusioni contrarie alla teoria del contagio del cancro; e lasciano supporre che certe supposte endemie di cancro negli animali, o certe supposte « gabbie da cancro », piuttosto che con la idea del contagio, o con l' idea parassitaria in generale, si spieghino meglio, in base ai risultati sperimentali, precedentemente esposti, sulla ereditarietà del cancro, in alcuni stipiti di animali sui quali si esperimenta.

Si sa d'altra parte che tutti i parassiti, cui finora venne, da numerosi AA., attribuito un valore eziologico diretto nei riguardi del cancro, non reggono alla critica.

Le vedute di Borrel, secondo le quali i tumori sarebbero determinati da un virus sconosciuto, trasmesso da Acari, Demodex, Nematodi, e tenie (particolarmente frequenti nei topi) vennero sottoposte a critica severa da Orth e Tsunoda.

Più recentemente Fibiger ha studiato una malattia endemica dell' esofago, e dello stomaco del ratto, determinata da un Nematode (Spiroptera) (ospite intermedio: Periplaneta). La malattia venne osservata in ratti selvatici, in una determinata località, e venne trasmessa a ratti neri e bianchi di laboratorio, infettati con « Periplaneta ». La malattia è caratterizzata, inizialmente da una iperplasia epiteliale papillomatosa, cui può conseguire lo sviluppo di un epitelioma maligno, con accrescimento invasivo eterotopo dell'epitelio e metastasi polmonari. Su 116 ratti infetti, 54 dimostrarono un cancro dello stomaco; su 206 ratti infetti, Fibieger osservò in 72, affezioni flogistiche della lingua, e su questi 72, in 5 casi sviluppo di cancro della lingua; in successive ricerche l'A. osserva che il carcinoma dello stomaco è molto frequente nel « topo » infetto con spiroptera, e che il cancro sperimentale da spiroptera nel topo, è trapiantabile nel topo.

Queste interessanti osservazioni di Fibiger, non danno in realtà alcun nuovo fondamento alla idea delle natura parassitaria del cancro, in senso generale: secondo Borst ed Herxheimer, infatti, il parassita, agirebbe come uno stimolo cronico infiammatorio; il cancro da spiroptera sarebbe il risultato terminale, osservabile in alcuni casi, di una alterazione precarcinomatosa flogistica; Fibiger, non riconosce una costante relazione tra processo infiammatorio precarcinomatoso, e lo sviluppo del cancro da spiroptera, e ricorre al concetto di « una individuale predisposizione » per ispiegarne lo sviluppo negli animali che lo presentano.

Le risultanze sperimentali di Fibiger, quando si ricolleghino ai noti rapporti, che vennero talora riconosciuti tra lo sviluppo del cancro, e la presenza concomitante di altri parassiti animali, (tra i quali ricordiamo particolarmente il Distomum Haematobium) sono forse una conferma del fatto, che « parassiti animali diversi, possono determinare, agendo localmente come stimoli cronici, un terreno adatto allo sviluppo del blastoma.

VII.

Se le ricerche finora compiute sui trapianti dei tumori negli animali hanno dimostrato una serie di fatti interessanti, nei riguardi delle condizioni che possono influire sull' accrescimento del cancro, o dei tumori in generale, essè non ne hanno per ora, chiarito la ragione prima dello sviluppo. Si può anzi affermare che attualmente ogni animale portatore di tumore spontaneo, rappresenta un qualcosa di diverso dagli animali portatori di tumori trapiantati: specialmente quando, ad esempio, si consideri il fatto (Bashford):

che « in animali, i quali da mesi sono stabilmente *immunizzati* di fronte « *al trapianto* di tumori, può *svilupparsi* un tumore *spontaneo* ».

Giova tuttavia esporre in termini relativamente sintetici, quali sieno i fatti essenziali, che gli studii compiuti, hanno messo in evidenza, in relazione alla questione dello accrescimento dei tumori sperimentalmente trapiantati.

Quando si prescinda dal fatto ormai ben noto, che il trapianto diretto di tumori spontanei dà un numero straordinariamente esiguo di risultati positivi, e che, pur considerando con critica i diversi risultati dei diversi A A, il cistocarcinoma emoraggico rappresenta il tipo istologico di blastoma degli animali, che più difficilmente si trapianta, e quando si considerino soltanto le principali condizioni sperimentali nelle quali venne studiato lo accrescimento dei tumori trapiantati, sembra che i fatti più salienti finora raccolti possano compendiarsi sul modo seguente:

Già venne precedentemente ricordata l' inffuenza dell' età dell' animale, sull' esito dei trapianti di tumore, e sebbene in linea di massima si ammetta che il trapianto dia migliori risultati negli animali giovani, che negli animali anziani (Bashford - Apolant - Lewin), tuttavia qualche voce discorde esiste su questo punto (Loeb). Sembra invece non abbia importanza, agli effetti dell' esito dei trapianti, il *sesso;* ciò che differenzia ancora lo sviluppo spontaneo di un tumore, dall'attecchimento di un tumore trapiantato, poichè è noto che lo sviluppo dei tumori spontanei (topo) si impone con assoluta prevalenza nelle femmine, mentre, come si è detto, i trapianti si possono fare con esito uguale negli animali dei due sessi. Il concetto della differente recettività al trapianto di fronte ad uno stesso tumore, da parte di animali di razza diversa, ammesso, fin dal 1905, per le concordi conclusioni di Bashford, di Michaelis, può riconfermarsi anche attualmente, in base alle ricerche non troppo recenti di Gierke, ed a quelle più recenti di Morpurgo. L' interpretazione del fatto non risulta però ancora definitiva, perchè, mentre da un lato Gierke (in base alla nota esperienza di Haaland) tende ad ammettere che le differenze nella sensibilità al trapianto fra topi di origine diversa, hanno loro fondamento, nelle diverse condizioni di vita e di nutrizione, piuttosto che in vere e sostanziali differenze di razza, dall' altro le osservazioni di Morpurgo dimostrerebbero; che per il sarcoma da Lui studiato, la differenza nella recettività, si è manifestata, e si è mantenuta, in topi di due razze, che per una serie di anni sono stati *allevati « nello stesso ambiente, ed alimentati nello identico modo »*.

Interessanti osservazioni di Endler dimostrerebbero che nei riguardi dell' esito dei trapianti, avrebbe importanza « coeteris p. » *la qualità dell'organo o dei tessuti,* nei quali si innesta il tumore, e che il carcinoma del topo, si comporterebbe, anche sotto questo aspetto, diversamente dal sarcoma dei ratti. *Nel topo,* i trapianti di *carcinoma,* negli organi, danno in linea di massima

migliori risultati che quelli sottocutanei (100 % per i trapianti nel rene e nel fegato; 90 % nei muscoli e nelle mammelle) e per lo stesso animale, il trapianto di tumore nei diversi organi, sarebbe particolarmente favorevole allo stabilirsi di metastasi (100 % di metestasi dopo il trapianto nel fegato 60-70 % dopo l'innesto intraperitoneale, 70 % dopo il trapianto intra mammario ecc.); *nel ratto*, invece, (per il sarcoma) alcuni organi ad es. il fegato ed i reni, sarebbero inadatti allo sviluppo dei trapianti, mentre la mammella ed il tessuto muscolare costituirebbero, per questi, il terreno migliore; degno di nota è il fatto che mentre nel topo, il trapianto di carcinoma negli organi, diversamente da quanto accade dopo il trapianto sottocutaneo, determina facilmente metastasi (in quasi tutti gli organi) queste solo eccezionalmente si impongono nel ratto, per il sarcoma.

Un capitolo interessante, della moderna oncologia sperimentale, è quello che considera la « *influenza delle condizioni di nutrizione dell'ospite sul trapianto dei tumori* ». In generale sembra si possa ammettere che una riduzione complessiva della dieta alimentare, (e la conseguente iponutrizione dell'ospite) determini una azione di arresto, sui trapianti di tumore (Haaland - Moreschi - Rous - Bristol - Drummond ecc.); un regime artificiale (tipo Osborne-Mendel) determinerebbe pure, secondo le ricerche di Sweet - Corson - White e Sascon, un'azione inibitrice sullo sviluppo e l'accrescimento dei tumori da innesto, sia nei ratti sia nei topi. Queste ricerche, che sono considerate come singolarmente interessanti anche da Funk, possono evidentemente stimolare indagini ulteriori intese a stabilire se « l'accrescimento normale, e l'accrescimento dei tumori siano favoriti dalle stesse sostanze, o da sostanze diverse » ed alla ricerca dei rapporti eventuali, che sotto questo punto di vista, esistano tra la ipotetica « sostanza accrescitiva » nel senso di Osborne Mendel, e le Vitamine di Funk A questo proposito giova ricordare l'osservazione di Funk, che un condroma del topo, ad esito quasi costante per il topo, trapiantato su ratti divisi in due lotti, l'uno di controllo, l'altro, invece, nutrito con lo stesso condroma, non attecchirebbe sul primo, mentre attecchisce nei ratti che hanno mangiato lo stesso tumore. D'altra parte una dieta avitaminica, secondo Benedict-Rabe, farebbe risentire sugli elementi blastomatosi una azione analoga a quella che essa esercita in generale sugli organismi. Centanni osserva che la merositina scorbutica (verdura - latte) spiega una influenza favorevole elevata sui tumori sperimentali, mentre la merositina beriberica avrebbe una azione deprimente. Un regime vegetariano, secondo Danysz e Skozynski avrebbe una azione favorevole al trapianto ed allo accrescimento dell'epitelioma del topo; un regime carneo, secondo Ioannovicz, inibirebbe soltanto lo sviluppo del sarcoma.

A questo proposito giova notare, come dalle ricerche finora compiute, risulterebbe *che i diversi tipi di tumore si comportino diversamente di fronte a determinate condizioni dietetiche*; così, ad esempio, secondo Centanni, la dieta indolica spiega una netta azione favorevole all'*attecchimento* ed allo *sviluppo* del carcinoma del topo, mentre il sarcoma del ratto non risente dell'azione dell'indolo; le indagini recenti di Ioannovicz, dimostrerebbero che il carcinoma si comporterebbe diversamente dal condroma, e dal sarcoma relativamente a determinati momenti dietetici; e, in certo qual modo, possono ricordarsi qui le conclusioni di Rondoni, il quale nota come il sarcoma del ratto risenta di una azione eccitante da parte del glucosio, (mentre questo non

dimostra alcuna azione sul cancro del topo. Quindi, non sarebbe illogico l'ammettere « *che con ogni verosimiglianza ogni gruppo di tumori, presuppone forse* « *un particolare metabolismo, e differenze biochimiche di ricambio* ».

Inoltre sembra di poter ritenere in base alle esperienze di Rous, che la limitazione dietetica non esercita la sua azione evidente sul blastoma già sviluppato, bensì essa agisce quando l'animale ospite è soggetto alla limitazione dietetica fin dai primi giorni dopo il trapianto del tumore; e secondo, anzi, le esperienze di Alstyne e Beebe, è un regime preparatorio quello che fa risentire la sua azione sui trapianti, mentre, quando il diverso regime, si inizia contemporaneamente al trapianto, questo non risentirebbe in modo molto spiccato della azione di quello; ciò che in linea di massima risulterebbe anche dalle ricerche di Centanni sulla dieta aviride.

Possono ricordarsi in appendice alle ricerche esposte, quelle di Goldzieher e Rosenthal, le quali dimostrerebbero che il trattamento dei topi con citrato di *K* (sottocute) accelera, mentre quello con lattato di *Ca*, inibisce l'accrescimento dei tumori trapiantati; quelle di Robertson e Burnett, sulla azione favorente della colesterina, e sulla azione inibente della lecitina sui trapianti di carcinoma del ratto (F. J.); quelle di Tsurumi, sulla azione inibente dell'alcool, quelle di Ioannoviz, sulla azione del bisolfato di chinino, inibente il carcinoma, accelerante il sarcoma, nulla per il condroma.

Venne, come è noto, pure studiata la influenza che la *gravidanza*, esercita sullo sviluppo, e sull'accrescimento dei tumori da innesto. È anzi assai singolare, a questo proposito, la divergenza dei risultati dei diversi AA. Già Ehrlich (1906) aveva notato che, negli animali gravidi, i trapianti di tumore erano spesso negativi, e se essi avevano attecchito, dimostravano un accrescimento ritardato; analoghe conclusioni dedussero Haaland, Bashford, Contamin. Fichera, più recentemente osservò che i tumori da lui trapiantati in femmine gravide (Fichera ha lavorato con tre epiteliomi e tre sarcomi dei ratti), essendo presente l' utero, o non attecchirono, o, se attecchiti, dimostrarono uno sviluppo transitorio, o stentato; la asportazione dell' utero gravido, invece « elevò « la percentuale di trapianti positivi, rese più attivo lo sviluppo, e più co- « spicuo il volume dei tumori trapiantati ». Gelarie conferma questi risultati sperimentali per i topi, e per il carcinoma di questi animali (ceppo 11 Ehrlich - ceppo di Glasgow). D' altra parte Lewin non apparisce convinto dell' azione inibente della gravidanza, Cuenot e Mercier negano ogni azione di questa sull'accrescimento dei tumori trapiantati, mentre osservano spesso involuzione e guarigione di questi, nel periodo dell' allattamento. Morpurgo e Donati, per il sarcoma da loro studiato. osservano che « la gravidanza non impedisce che « si avvii e proceda lo sviluppo del tumore, a qualsivoglia periodo del mede- « simo, essa sia intervenuta, che anche due gravidanze l' una all'altra succe- « dute in breve intervallo non arrestano notevolmente la cresciuta del tumore, « e che nei periodi seguenti alla gravidanza, tanto se essi sono stati occupati « dall' allattamento; quanto se essi ne sono stati liberi, non si verifica di re- « gola, nè un rallentamento, nè un acceleramento dello sviluppo del tumore ».

Tale regola, valevole, in generale, ha avuto però, secondo tali AA., più d'una notevole eccezione, perchè « in alcuni individui, ed in particolari contingenze la gravidanza ha potuto influire, inibendo lo sviluppo del sarcoma studiato.

La ragione di queste divergenze, data la importanza che una conclusione definitiva e sicura potrebbe assumere per il problema generale dei rapporti

fra accrescimento « embrionale, ed accrescimento blastomatoso, dovrebbe essere chiarita in base ad ulteriori indagini, che potrebbero anche tendere eventualmente a riconoscere se eventualmente *tipi diversi di blastomi,* si comportino diversamente di fronte al « fattore » gravidanza.

Se, come precedentemente venne affermato, le moderne ricerche tendono a riconoscere l' importanza del fattore « ereditario » in rapporto allo sviluppo dei tumori « *spontanei* » le indagini finora compiuta ci lasciano incerti sul problema della « eredità della disposizione individuale allo sviluppo dei tumori *trapiantati.* Poichè se le conclusioni di Little e Tyzzer, e quelle di Gelarie, per qualche aspetto, tendono ad ammettere la trasmissibilità ereditarta della sensibilità al trapianto (secondo Gelarie di origine essenzialmente materna), le interessanti ricerche di Morpurgo e Donati la escluderebbero. Pertanto anche questo indirizzo di indagini rimane aperto alla ricerca.

Le esperienze sull' accrescimento dei tumori trapiantati negli animali in *parabiosi,* sono poco numerose; contradditorii ne sono i risultati; poichè, mentre Lambert, raccoglie, dalle sue ricerche dati di fatto che sembrerebbero deporre in favore della teoria atreptica di Ehrlich, Morpurgo desume dal complesso dei suoi esperimenti, che la simbiosi artificiale non ha influenza sullo sviluppo di un blastoma nè sulla recettività individuale e di razza agli innesti del blastoma stesso; e che i ritardi e gli arresti temporanei di sviluppo del blastoma, osservati nella simbiosi, stanno sempre in relazione col deperimento generale del portatore, e che essi sono effetto di quella atrofia progressiva, che si osserva sempre nel compagno più debole di una coppia. Inoltre Morpurgo, pensa, che l' ipotesi di Ehrlich, della esistenza di sostanze nutritive speciali, dalle quali dipenda la recettività di un organismo al blastoma, non è confermato da questi esperimenti, essendo risultato che lo scambio di liquidi fra un compagno recettivo ed un compagno refrattario non modifica affatto la recettività di ciascuno dei due organismi uniti, e che in una coppia il confine tra i tessuti recettivi, e quelli refrattarii all' attecchimento di un blastoma sono segnati nettamente dalla pertinenza dei detti tessuti, all' organismo recettivo o all' organismo refrattario.

Contradditorii sono pure i risultati delle esperienze sui rapporti tra ghiandole endocrine e accrescimento dei tumori da innesto. Questo indirizzo di indagine apparisce interessante quando si pensi che alcuni AA hanno interpretato la influenza dell' età sullo « sviluppo del cancro », in relazione allo squilibrio ormonico, od alle modificazioni della secrezioni interne che si impongono nell' organismo, man mano che esso procede nell' età, particolarmente nell' ambito della sfera sessuale. Singolari, a questo proposito, appariscono le osservazioni di Lauterborn, secondo le quali, l' atrofia dei testicoli, o, la castrazione, nel capriolo, dovrebbe essere responsabile di una modificazione particolare nella neoformazione delle corna in questo animale; poichè mentre nell' organismo normale, la neoformazione delle corna avviene secondo un determinato tipo di produzione « limitata », nell' animale con atrofia dei testicoli o sottoposto alla castrazione, il processo neoformativo, assume un andamento tumultuario, e progressivo, il cui esito è rappresentato da una eccessiva, abnorme, irregolare produzione, che nel suo insieme apparisce come una mostruosa « parrucca » sull' animale che la porta.

D' altra parte Sweet, Corson White, Saxon notano che la castrazione accelera l'accrescimento dei tumori trapiantati; al contrario Goldzieher e Rosenthal, non osservano alcuna influenza della castrazione sui tumori da innesto;

ed Ioannovicz osserverebbe invece una lieve azione inibitrice sul carcinoma, e nessuna azione sul condroma e sul sarcoma. Gli estratti di ovaia, di testicoli, la tiroidina. l'adrenalina, non eserciterebbero, secondo Goldzieher e Rosenthal, alcuna azione, la paratiroidina invece (forse in rapporto al ricambio del Ca) avrebbe una azione inibitrice. Robertson nota che la somministrazione di lobo anteriore ipofisario, ha un'azione favorevole all'accrescimento del cancro, a partire dal 20° giorno dallo innesto. Sono interessanti infine le osservazioni di Ioannovicz, le quali dimostrerebbero che la surrenalectomia, determina uno spiccato arresto del sarcoma e del condroma, ed una aziona accelerante sul cancro. Questi risultati dell'indagine di Ioannovicz, in rapporto allo alterato metabolismo nel ricambio degli idrati di carbonio conseguente alla epinefrectomia, potrebbero essere ricollegati con le conclusioni di Rondoni, sulla azione acceleratrice del glucosio sul sarcoma.

Importa ora considerare, sinteticamente, la influenza della « *milza* » sui trapianti di tumore.

L'azione della *splenectomia* sui tumori da innesto è diversamente interpretata, da parte dei varii ricercatori; poichè, ad esempio, Brancati, afferma che un sarcoma poco virulento, trapiantato in animali *smilzati,* attecchisce e si sviluppa, e negli animali normali non si sviluppa, e riconosce, ciò che in massima sembra risultare anche dalle ricerche di Oser Pribram, (per il sarcoma dei ratti), una maggiore facilità di sviluppo di un tumore virulento, negli animali splenectomizzati; Donati, invece conclude che lo smilzamento non aumenta la recettività al sarcoma nè in topi di razza molto recettiva, nè in quelli di razza poco recettiva; d'altra parte Ioannovicz nota una influenza lievemente favorevole della splenectomia allo sviluppo del sarcoma, ed anche per quello del carcinoma, e una moderata azione inibente sul condroma.

Poichè non si può dubitare della esattezza delle ricerche dei singoli AA, é anche sotto questo punto di vista desiderabile una ricerca ulteriore, intesa a chiarire la ragione delle divergenze notate, e specialmente, a riconoscere se i diversi risultati sieno o non, riferibili alla diversa natura dei tumori studiati, *e se ogni tumore, od ogni gruppo o tipo di tumori* abbia, di fronte *alla splenectomia un comportamento suo proprio.*

Inoltre mentre Bulloch e Rohdenburg, osservano che la splenectomia, non ha alcuna azione sulla persistenza della immunità conferita al ratto per il sarcoma, il Brancati, nota che sette ratti, che si erano dimostrati naturalmente refrattarii, uno o due mesi prima, a due innesti con materiale blastomatoso virulento, dopo lo smilzamento divennero sensibili ad un terzo innesto. Donde deriva evidentemente la ragione di ulteriori ricerche *atte a stabilire le relazioni tra la splenectomia, e l'immunità naturale e l'immunità acquisita, di fronte ai trapianti di tumore, o meglio di diversi tipi di blastoma.*

Con quest'ordine di ricerche si potrebbe collegare il fatto osservato da Apolant, che in animali smilzati, una iniezione preventiva di tessuto splenico determina più difficilmente una immunità, per il carcinoma, che in animali normali.

Le iniezioni di poltiglie di milza produrrebbero secondo Bridrè, Braunstein, Oser Pribram, un aumento della resistenza individuale al trapianto e secondo risultati di Braunstein e Oser Pribram (non confermati da Lewin e Meidner) la milza dei portatori di tumore potrebbe anche far regredire tumori già sviluppati; Lewin e Meidner, avrebbero invece ottenuto la diminuzione e la scomparsa di tumori sviluppati, iniettando poltiglia di milza tolta ad animali trattati con iniezioni in peritoneo di poltiglia di tumore.

Biach e Weltmann constatarono che la milza possiede una influenza inibitrice sullo sviluppo del sarcoma dei ratti « se l'innesto è fatto con poltiglia di tumore, misto a poltiglia di milza; il Donati osservò che l'aggiunta di pappa di milza a pappa di sarcoma diminuisce, in modo notevole la frequenza dell'attecchimento, e D'Agata conclude ammettendo un'azione ostacolante esercitata dal tessuto splenico della stessa specie o di specie affine sull'adeno carcinoma dei topi: azione inibitrice che si esplica, non solo rendendo un certo numero di animali negativi allo innesto del tessuto neoplastico, qualora questo venga iniettato assieme a poltiglia di milza; ma nel caso positivo di attecchimento, modificando le proprietà biologiche del blastoma, nel senso cioè di farlo evolvere molto più lentamente che nei controlli.

Queste esperienze, hanno un singolare valore, quando si pensi: 1° al fatto noto che nella oncologia dell'uomo e degli animali raramente si notano metastasi blastomatose nella milza; 2° al fatto che risulterebbe, dalle esperienze di controllo eseguite da Donati, e da Biach e Weltmann, in base alle quali poltiglie di altri organi (testicolo - fegato - reni - muscoli) non avrebbero quella speciale proprietà inibitrice notata per la poltiglia splenica.

Devesi inoltre notare che se i trapianti, sperimentali, di tumore nella milza, secondo Graf e Goldmann riescono positivi, le conclusioni di Brancati dimostrerebbero che la milza oppone la massima resistenza all'innesto di tumore. Anche sotto quest'ultimo punto di vista non sarebbero inutili ulteriori ricerche, compiute *con diversi tipi di tumore.*

Conviene ora dare uno sguardo sintetico al controverso problema della immunità, fissando anzitutto, con Apolant, come fatto essenziale che: allo stato attuale delle nostre conoscenze, « immunità contro il cancro significa » la resistenza dell'organismo contro l'attecchimento e lo sviluppo di cellule carcinomatose *trapiantate*, non, la difesa dell'organismo di fronte allo sviluppo spontaneo di un tumore. Si possono distinguere anche oggi, sulla base della classificazione di Apolant, una immunità naturale da una immunità acquisita, e quella si può suddividere ancora in:

immunità naturale di specie diversa;
» » di razza diversa;
» » individuale nell'ambito di una stessa razza.

Nei riguardi della immunità naturale di specie diversa, si deve ammettere che l'innesto di un tumore è un trapianto, non, una infezione, e che come tutti i trapianti di tessuti, segue la legge: che il trapianto è possibile solo nella stessa specie.

È noto che Ehrlich tentò spiegare queste immunità in base al concetto della atrepsia. specialmente, sulla scorta dei risultati ottenuti con i trapianti a zig-zag (i tumori virulenti dei topi. trapiantati sui ratti, possono raggiungere uno sviluppo uguale a quello raggiunto nei topi, ma questo sviluppo cessa dopo 8 giorni. ed il tumore si riassorbe; trapiantando su di un secondo ratto, il blastoma del primo, giunto al suo massimo sviluppo, questo non attecchisce; mentre attecchisce, senza perdere di virulenza quando venga reinoculato nel topo) (trapianti a zig-zag per 14 generazioni, di Ehrlich). Ehrlich spiegò il fenomeno ammettendo che le cellule neoplastiche del topo, accanto alle banali sostanze nutrizie, che possono trovare anche nel ratto, hanno necessità di « sostanze specifiche » verosimilmente di origine endocrinico, che l'organismo del ratto non può fornire; esse crescono in questo organismo

fino a che loro è sufficiente quelle quantità di sostanze specifiche che hanno portate con se; quando queste sieno esaurite, le cellule blastomatose hanno bisogno di riprenderle dal topo.

Il concetto di atrepsia, rappresenta, nella concezione oncologica di Ehrlich, l'elemento più combattuto, e controverso; ciò che vedremo in breve, più oltre; nei riguardi della immunità naturale di specie diversa, le esperienze sui trapianti a zig-zag, non vennero confermate da altri ricercatori (Bashford), nè come dato di fatto, nè come interpretazione (Dungern): questo A vorrebbe interpretarle come fatti di immunizzazione attiva.

Circa *l' immunità naturale di razza*, possono attualmente ricordarsi le esperienze di Morpurgo, secondo le quali questa immunità sarebbe « persistente » e costituzionale, mentre, secondo altri ricercatori, potrebbe rappresentare una funzione delle condizioni di ambiente e di nutrizione. Secondo Ehrlich potrebbe comprendersi pure nel campo della immunità atreptica; (non adattamento dei ricettori della cellula blastomatosa alle sostanze nutrizie presenti nella razza diversa; esisterebbe però la possibilità di superare questo tipo immunità, per mezzo della produzione di nutricettori adattabili alle nuove condizioni di nutrizione, da parte degli abbozzi potenziali che la cellula blastomatosa possiede). Nei riguardi della *immunità naturale individuale, nell'ambito di una stessa razza*, il problema può, con Apolant, prospettarsi nel termini seguenti:

Perché un ceppo blastomatoso attecchisce nel 100 % dei casi, ed un altro solo nel 50 %, un altro ancora nel 20 %?

Le esperienze di Cuenot e Mercier, sono, a questo proposito, secondo Apolant, singolarmente interessanti; questi AA lavorarono con un ceppo che dava il 50 % di esiti positivi: allevarono fra i loro topi, famiglie, delle quali una, con lo stesso ceppo, offriva il 100 %. un' altra il 20 %, un altra da 0 al 20 % di esiti positivi. Secondo Apolant il fatto si spiegherebbe, ammettendo che i topi si differenziano per la produzione quantitativa di certe sostanze endocriniche che sono necessarie all'accrescimento del blastoma. Si comprende secondo Apolant come queste differenze sieno ereditabili, e come si possa anche ammettere che i diversi ceppi di « cancro » possano avere per tali sostanze una avidità maggiore o minore. Se un determinato ceppo di blastoma si innesta in topi, i quali differiscano per la quantità di specifiche sostanze adatte allo sviluppo del tumore, la percentuale di attecchimento sarà tanto più alta, quanto minore la avidità del blastoma, ossia quanto più virulento sarà il ceppo che si usa; mentre la differenza nella produzione delle stesse sostanze da parte degli animali sarà tanto più manifesta, quanto meno virulento sarà il ceppo blastomatoso che si usa, ossia quanto più grande sarà la quantità di sostanze specifiche, di cui tale ceppo ha bisogno per svilupparsi.

Le tre forme di immunità naturale sarebbero quindi, secondo Apolant, interpretabili in base al principio atreptico.

Conviene ora sinteticamente considerare il problema della immunità acquisita, I fatti, sperimentalmente acquislti finora, su questa forma di immunità attiva sono ormai ben noti; si ricordino: 1° la immunità conferita da Ehrlich ai topi, per mezzo di innesti preventivi di tumori spontanei emarragici; 2° la non specificità di questa immunità perchè un ceppo di carcinoma può conferire immunità contro il sarcoma e viceversa; 3° il carattere di immunità parziale, perchè essa s' impone in un numero limitato di animali, e si manifesta spesso, soltanto, nel senso che risulta protratto il tempo di latenza fra innesto e at-

tecchimento, e ritardato l'accrescimento del tumore trapiantato; 4° il carattere di panimmunità in quanto essa si ottiene non solo con innesti preventivi di blastomí, ma bensì anche con iniezioni preventive di sangue, embrioni, organi di adulto, ecc.; 5° il fatto che Bashford, accanto alla panimmunità, ammette pure una immunità acquisita di carattere specifico, e di intensità maggiore che si otterrebbe con materiale blastomatoso omologo, o con organi normali omologhi (es. la pelle embrionale avrebbe un particolare potere immunizzante di fronte ad un carcinoma ad epitelio piatto). È controverso tuttora il problema se si possa conferire immunità con materiale di specie diversa: (Lewin - Moreschi tendono ad ammetterla. Bashford nega una tale immunità da materiale di altra specie). È singolare il fatto da tempo osservato da Moreschi che la mammella lattante può avere un forte potere immunizzante di fronte ad alcuni ceppi di carcinoma, e non dimostrarlo di fronte ad altri stipiti carcinomatosi. Sembra inoltre, secondo Woglom e Apolant, Bashford, che, in generale non si possa conferire immunità di fronte al trapianto di tumore, con tessuto normale d llo stesso animale, in cui si fa il trapianto. Si ritiene generalmente che un determinato tessuto, normale o blastomatoso, possa conferire immunità, soltanto se è « vivo »; alcuni AA avrebbero conferito immunità con autolisati; ciò però non è confermato dalle esperienze di Morpurgo.

Non conosciamo l'intima ragione di questa immunità attiva contro i blastomi; una immunità da anticorpi, non può essere ammessa, perchè non risulta finora dimostrata da alcuna esperienza decisamente dimostrativa; l'interpretazione di Bashford, secondo la quale, negli animali immunizzati, il trapianto di tumore sarebbe negativo, perchè mancherebbe la « reazione » dello stroma, da parte dell'ospite, non sembra confermata come dato di fatto, ed in ogni modo rappresenta, agli effetti della spiegazione della immunità attiva, una petizione di principio.

Ancora oggi si può quindi affermare con Apolant che noi non conosciamo la natura della immunità *attiva* contro il cancro trapiantato.

La questione della *immunità nel caso « di duplice trapianto »* quale venne primitivamente impostata da Ehrlich, è ancora oggi molto controversa. È noto che Ehrlich, ha osservato che nel topo, i tumori *spontanei,* i quali crescono lentamente, danno metastasi, in una percentuale di casi relativamente più elevata, che i tumori *trapiantati,* dotati di accrescimento *rapido*; egli tentò sperimentalmente di studiare il fatto. Egli innestò quindi da un lato, nei topi un tumore virulento, e dopo un periodo di tempo variabile da 6 a 91 giorni, reinoculò gli stessi animali o con lo stesso tumore, o con altri stipiti blastomatosi, ed osservò che, nel maggior numero di casi, il secondo trapianto ebbe esito *negativo.* Da quest'ordine di esperienze, che costituiscono secondo Ehrlich le prove più evidenti *in favore del principio atreptico,* applicato alla oncologia, l'A. dedusse la conclusione seguente: che il tumore trapiantato per il primo, nel suo rapido e rigoglioso accrescimento, *utilizza per sè quelle sostanze nutrizie che gli sono necessarie,* onde ne risulta o ritardato o impedito lo sviluppo del secondo trapianto; ed in questo modo potrebbe spiegarsi la prenotata rarità o assenza di metastasi, nei casi di tumori trapiantati dotati di accrescimento rapido.

Queste conclusioni sperimentali di Ehrlich vennero successivamente sottoposte ad aspra critica per parte di AA. diversi i quali, non confermarono il dato di fatto, in quanto riconobbero, in controprove sperimentali, che praticato un primo trapianto di tumore in un animale, anche un secondo trapianto può

avere esito positivo. Ehrlich ed Apolant si mantennero d'altra parte convinti di quanto Ehrlich aveva osservato, e della interpretazione che questi aveva dato al risultato sperimentale: ed essenzialmente Ehrlich rispose ai suoi avversari, che le loro esperienze non erano dimostrative, e che il secondo trapianto aveva avuto un esito positivo, perchè il primo era stato fatto con tumore poco virulento e dotato di lento sviluppo. Certo, le conclusioni avversarie costituirono un grave colpo alla concezione atreptica secondo Ehrlich. Borrel d'altra parte osservò che se il primo trapianto si fa con *pappa* di tumore, il secondo non attecchisce, mentre ques'o ha esito positivo, se il primo si fa con *pezzetti* di blastoma, ed indusse che iniettando poltiglia, questa, riassorbendosi, determina la produzione di anticorpi, che immunizzano l'ospite di fronte al secondo trapianto.

Le successive indagini di Uhlenhuth, Steffenhagen, e Händel avrebbero dimostrato, ancora, che:

« se ad un ratto portatore di un tumore trapiantato, viene asportato radicalmente questo tumore, un secondo trapianto ha risultato negativo; se invece la asportazione del pri o tumore non è radicale, e si ha « recidiva, un secondo trapianto ha risultato positivo ». Questo fatto venne interpretato da Uhlenhuth e collaboratori, come contrario alla concezione atreptica di Ehrlich; gli AA. pensarono invece che « l' organismo produce sostanze « pro-
« tettive » contro il blastoma trapiantato; se un tumore viene radicalmente
« operato, tali sostanze protettive circolerebbero nel sangue ed impedirebbero
« lo sviluppo del 2° trapianto; se invece si impone la recidiva, questa attrae
« a sè queste sostanze protettive, e il 2° trapianto può svilupparsi ».

Se l' interpretazione può essere discussa, come infatti avvenne, il fatto osservato da Uhlenhuth è stato in massima confermato da Meidner e da Lewin. Morpurgo e Donati, dalle esperienze compiute, dedussero i fatti seguenti: anzitutto la persistenza della recettività al sarcoma nei topi portatori; inoltre l' influsso ritardatore frequente, ma non costante del 2° trapianto sullo accrescimento del primo tumore; l' indipendenza di codesto influsso dalla rapidità dello sviluppo e dalla massa del secondo tumore, e persino dalla produzione del primo, e infine l' indifferenza del secondo tumore allo sviluppo del primo.

Questi fatti non si accordano evidentemente nè con la teoria atreptica, nè con la teoria che avvicina lo stato del portatore di un tumore a quello degli organismi refrattarii per immunità attiva acquisita.

Morpurgo e Donati, inoltre, dalle esperienze eseguite, innestando topi ai quali era stato immediatamente prima, estirpato un tumore, concludono che

« la differenza fra i risultati del secondo trapianto nei topi che ebbero recidiva, e nei topi che non l'ebbero, non è tale che conceda di riconoscere valore assoluto di legge generale, al fatto notato da Uhlenhuth; i due AA. ammettono tutt' al piú che « il fatto della recidiva faciliti lo sviluppo del 2° tumore »;

e che l' insieme dei risultati degli innesti dopo l' estirpazione totale unica, o ripetuta, e dopo la mutilazione di un tumore a qualsivoglia grado di sviluppo, sono uno indizio, che « l'aver portato un tumore rende l'organismo in particolar modo propizio alla cresciuta dei tumori della stessa qualità

Bashford pone pure il problema seguente:

Se ed in quali condizioni un animale portatore di tumore sia o meno sensibile ad un secondo trapianto. Sotto questo punto di vista, i tumori trapian-

tabili si distinguono in due gruppi principali: in un primo gruppo possono comprendersi quei tumori, di fronte ai quali un secondo trapianto ha sempre esito negativo: in un secondo gruppo quelli di fronte ai quali un secondo trapianto ha di regola risultato positivo. La differenza tra questi due grandi gruppi di tumori, ha il suo principale fondamento nella diversa facoltà che i diversi ceppi blastomatosi hanno, di immunizzare attivamente l'organismo che li ospita, di fronte e contro il loro proprio accrescimento, e quindi di fronte e contro un secondo loro trapianto nello stesso organismo (diverso grado di autoimmunità).

È assai singolare il fatto che un buon numero di ceppi neoplastici abbia spiccata questa proprietà di determinare nell'organismo normale che li ospita, degli impedimenti al loro progressivo accrescimento; ed è assai importante il rilevare che si è riusciti a coltivare, partendo da tali ceppi neoplastici, spiccatamente dotati della proprietà di conferire un autoimmunità all' organismo che li ospita, dei ceppi paralleli figlii, dei quali alcuni, conservano tale carattere originario, mentre altri lo hanno perduto completamente, in quanto dimostrano un accrescimento progressivo, e ammettono la possibilità di un secondo trapianto.

Questo fatto sperimentalmente dimostrato nell' ambito degli studii sui trapianti di tumore avvicina sicuramente i ceppi blastomatosi che perdono la proprietà di autoimmunizzare l' organismo che li ospita, ai tumori spontanei.

Quando si comparino tra di loro le esperienze complessive, compiute per chiarire il problema della immunità acquisita di fronte al cancro, appare evidente la necessità di coordinarle, in base a nuovi esperimenti. Certo è che attualmente, sarebbe necessario indagare la ragione delle risultanze contraddittorie di molte esperienze analoghe, prima di procedere ad una eventuale interpretazione, intesa a spiegare il meccanesimo della immunità.

Attualmente non si ha l' impressione che il principio atreptico, per ciò che riguarda la refrattarietà ai tumori, si accordi con i fatti osservati sperimentalmente da molti ricercatori, nè per ciò che riguarda la immunità attiva acquisita, si hanno dati di fatto dimostrativi in favore della eventuale presenza di anticorpi.

Il fatto osservato da Uhlenhuth, pur considerando le risultanze sperimentali di Morpurgo e Donati che ne limitano in certo modo il valore. apparisce singolarmente interessante, e deve essere sottoposto ad ulteriori controlli; poichè il fatto che la recidiva sia condizione necessaria per la positività dell' esito di un secondo trapianto, o sia invece semplice condizione favorente lo sviluppo del 2° tumore, ha una singolare importanza in relazione a noti fatti osservati nel campo della patologia umana.

Inoltre, la conclusione di Morpurgo e Donati in base alla quale « l' aver portato un tumore rende l' organismo in particolar modo propizio alla cresciuta di tumori della stessa qualità », induce a ricercare sotto quali aspetti tale fatto possa essere considerato, in rapporto ai risultati acquisiti, nel campo della immunità attiva ai tumori da innesto, specialmente quando si pensi che, secondo quanto per ora si ritiene, tale immunità presuppone la vitalità degli elementi cellulari che si innestano per conferirla.

Ed ancora, una revisione completa delle esperienze accennate, apparisce necessaria, quando si voglia studiare sperimentalmente il problema della produzione delle metastasi, il quale apparisce oggi ben diversamente impostato, quando si considerino le risultanze delle ricerche di Ehrlich, e quelle delle indagini di Uhlenhuth e di Morpurgo e Donati.

VIII.

Le esperienze intese allo studio del comportamento della cellula cancerosa, coltivata « in vitro » non hanno per ora acquisito alcun fatto di importanza fondamentale. Si possono però ricordare le interessanti ricerche di Chaupy e Coca, le quali dimostrerebbero che le cellule cancerose del topo in colture in vitro, si possono moltiplicare con una estrema attività, e che dopo più giorni di coltura in vitro, possono reinocularsi con successo in nuovi animali. Appaiono inoltre singolarmente importanti le conclusioni, recentissime, di Veratti, sul comportamento delle colture di un adeno carcinoma mammario del cane; l' A. nota come fatti essenziali, i seguenti :

1.° La accertata sopravvivenza e proliferazione, in un tumore misto, sia degli elementi epiteliali, che degli elementi del connettivo di sostegno, a differenza di quanto avviene in generale nei tessuti adulti normali, nei quali solo il connettivo sopravvive e prolifera;

2.° la tendenza dell' epitelio neoformato in cultura a disporsi alla superficie di taglio del tessuto seminato;

3.° la possibilità che in coltura si generino formazioni epiteliali molto più atipiche di quelle esistenti nel tumore.

IX.

In base ai fatti esposti in questa relazione il problema del cancro, può prospettarsi, attualmente nelle proposizioni seguenti:

1.° Il problema della origine del cancro, apparisce diverso da quello del suo accrescimento: il tumore *spontaneo* dell' uomo e degli animali deve essere considerato in relazione al problema dell' origine del blastoma: lo studio del tumore *trapiantato* ha condotto alla conoscenza di fatti, che riguardano il problema dello accrescimento;

2.° le recenti ricerche sulla ereditarietà dei tumori spontanei dei topi, se confermate, tendono a dimostrare che il fattore ereditario ha singolare importanza, in relazione allo sviluppo del blastoma;

3.° considerati questi risultati sperimentali che depongono in favore della ereditarietà della disposizione al cancro, il fatto che il cancro primitivo è il risultato di una alterazione localizzata, induce ad attribuire uno spiccato valore patogenetico alla azione locale di stimoli cronici di natura diversa, ma non esclude forse una particolare disposizione della zona epiteliale che risente l' azione dei predetti stimoli;

4.° l' accrescimento del cancro avviene per espansione a spese dei suoi proprii elementi;

5.° le esperienze di Fischer, insieme con quelle di Wacker e Schmincke, pur non avendo raggiunto la prova della riproduzione sperimentale di un vero blastoma, conservano anche oggi il loro valore, in quanto dimostrano che si può ottenere una proliferazione atipica di epitelio, per mezzo di sostanze, le quali, sono lipoidosolubili; e che, fra queste sostanze sono compresi dei prodotti del ricambio normale (indolo e scatolo), e dei prodotti che da tempo sono incolpati della produzione di neoplasie epiteliali da stimolo chimico;

6.° la eziologia infettiva del cancro non è dimostrata; forse alcuni parassiti animali possono, agendo come stimoli cronici, determinare alterazioni precarcinomatose, sulla base delle quali, in alcune contingenze, può svilupparsi il blastoma;

7.° nel campo della patologia dei trapianti è singolare la divergenza dei risultati ottenuti dai diversi ricercatori, relativamente alla influenza di alcune condizioni sperimentali, nelle quali venne studiato l'accrescimento del tumori da innesto; è assai probabile che tali divergenze abbiano loro fondamento nelle diverse proprietà dei blastomi usati dai diversi AA.; e non è escluso che diversi tipi di blastomi si comportino differentemente di fronte a determinate condizioni dietetiche dell'ospite, alla gravidanza, ad alterazioni delle ghiandole endocrine, alla splenectomia, eec.;

8.° il meccanesimo della immunità acquisita attiva di fronte al trapianto di tumori, non risulta ancora chiarito;

9.° il principio della atrepsia (Ehrlich) non risulta oggi universalmente ammesso; perchè alle esperienze principali dalle quali Ehrlich desumeva la sua profonda convinzione in tale principio, risultano oggi contrapposte esperienze di altri AA, con risultati decisamente contrarii a quelli ottenuti dallo Illustre Patologo di Francoforte.

Noi però ci inchiniamo reverenti al suo Nome! perchè, nonostante tutte le obbiezioni che possano essere mosse alla sua opera, questa rimarrà sempre come pietra miliare lungo l'aspro cammino.